FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1966 N° 960

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame DESVIGNES née Claudine SICARD
née le 16 Juillet 1941 à Paris
Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 1966

LE CYTO-DIAGNOSTIC DES ECOULEMENTS SERO-SANGLANTS PAR LE MAMELON

Président : M. André SICARD - Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame DESVIGNES née Claudine SICARD
née le 16 Juillet 1941 à Paris
Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

LE CYTO-DIAGNOSTIC DES ECOULEMENTS SERO-SANGLANTS PAR LE MAMELON

UNIV PARIS LIBRARY

Président : M. André SICARD - Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H
CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.),
DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAINES (F. de), GENNES
(L.de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.),
LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO
(R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.),
PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.),
RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR . (Daniel BARGETON

2ème ASSESSEUR. (Jean GOSSET

A- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
"	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch)
" "	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
" "	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" "	DESGREZ (P.)
" "	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
" "	DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale(à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
" "	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
" "	DJOURNO (A.)
" "	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
" "	GOUGEROT (L.)
" "	ROUCAYROL (J.Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
" "	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544324_0024

actériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
arasitologie	LARIVIERE (M.)
athologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
harmacologie	BOISSIER (J.R.)
"	LECHAT (P.)
hysiologie	BARGETON (D.)
"	MALMEJAC (J.)
"	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
hysiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1- Médecine

iologie médicale	FAUVERT (R.)
istoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
ygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
édecine du Travail	DESOILLE (H.)
édecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
athologie exotique	BRUMPT (L.C.)
athologie médicale	BUGE (A.)
" "	BRICAIRE (H.)
" "	CORNET (A.)
" "	HOUSSET (E.)
" "	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
" "	BOUR (H.)
" "	BROCARD (H.)
" "	CAROLI (J.)
" "	FACQUET (J.)
" "	LAMBLING (A.)
" "	LAUNAY (Cl.)
" "	PAYET (M.)
" "	PERRAULT (M.)
" "	SIGUIER (F.)
" "	WORMS (R.)
" "	BOUVIER (J.)
athologie respiratoire	TURIAF (J.)
athologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
hérapeutique	LAMOTTE (M.)
hérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
" " (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilituques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R.)
" " "	BOUSSER (J.)
" " "	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales (Bicêtre	DEPARIS (M.)
Broussais	MILDIEZ (P.)
Cochin	PEQUIGNOT (H.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
" "	CONTE (M.)
" "	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
" "	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G)
à titre personnel	KREIS (B.)
" " "	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electrocardiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
"	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
" " "	TUBIANA (M.)
" " "	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2- Chirurgie

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
" "	KUSS (R.)
" "	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BREHANT (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon)	LORTAT-JACOB (J.L.)
(Beaujon) "	BAUMANN (J.)
(Cochin)	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	SICARD (A.)
(Tenon)	OLIVIER (Cl.)

linique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
émiologie et clinique chirurgicale (Broussais)	POILLEUX (F.)
" " " (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
linique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
" " " (Foch)	PADOVANI (P.)
" " " (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
linique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
linique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.L.)
linique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
linique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
linique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
linique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
" " (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
linique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
linique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
linique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
" " (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
linique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
linique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
linique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL (P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.Ch.

E- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique Médicale et Epidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté.... M. LENA (J.)

Conseiller administratif..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque (
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine (M. le Dr HAHN (A.)

Conservateurs (Mme FORGET F.
(Mlles DUMAITRE P., LAURENT H.
LE NOIR (G.)

Bibliothécaires (Mmes CONTET (J.)
(Mlles DUROZOY (M.F.) ROBERGE D.
(LE QUANG LINH (G.) REUGE M.

A mon Père

que je remercie de tout mon coeur
et dans le service duquel ce travail
a été réalisé.

Au Docteur Colette MARSAN

qui a inspiré cette thèse et m'a constamment guidée par ses conseils et son exemple.

En témoignage de mon affectueuse gratitude.

Au Docteur Frédérique BATISSE

En la remerciant de l'accueil qu'elle m'a réservé dans son Laboratoire.

A Madame CHARBONNEAU

dont l'amicale collaboration a apporté
une aide précieuse à ce travail.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Docteur Sylvain BLONDIN

Professeur Georges BROUET

Docteur Abel LAFITTE

Avec ma profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

DIFFICULTE DU DIAGNOSTIC CLINIQUE

INTERET DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Il n'est pas nécessaire d'insister sur les difficultés du diagnostic du cancer du sein ni sur la gravité de son pronostic. Malgré les progrès des connaissances cliniques et des méthodes d'examens paracliniques, en particulier radiologiques, nombreuses sont encore les malades opérées sans diagnostic précis et surtout avec un retard dû à l'ignorance de la nature de la lésion.

En particulier, en pathologie mammaire, un certain nombre de femmes présente un écoulement par le mamelon en traitement hormonal de la lactation.

S'il existe une tumeur décelable à la palpation, il est possible d'orienter le diagnostic clinique, mais, dans de nombreux cas, cet écoulement est isolé et représente le seul symptôme anormal.

Au cours des dernières années, on a pu assister à l'expansion des techniques d'exploration radiologiques (mammographie et galactographie), mais celles-ci sont bien souvent difficiles à interprêter et à l'heure actuelle ne sont encore réalisables que dans des centres spécialisés.

De sorte que l'on a fondé de grands espoirs sur la méthode cytologique.

Le prélèvement d'une goutte de secrétion et son étalement sur lame représentent des gestes simples facilement acceptés car indolores et pouvant être effectués sans gêne pour la malade à l'occasion d'une consultation.

Mais, si au cours de la période d'expansion de la cytologie dans différents domaines on a pu penser que le cyto-diagnostic d'un écoulement par le mamelon serait susceptible de représenter une méthode relativement simple de dépistage des cancers du sein, on a vu surgir peu à peu des problèmes tant techniques que doctrinaux qui ont pu un moment faire le jeu des adversaires de la méthode, qui, en tous cas, allaient conduire à une interprétation plus nuancée des possibilités de la méthode.

De sorte que les indications et la valeur de la méthode sont encore mal précisées et c'est la raison pour laquelle il nous a semblé qu'il pouvait être intéressant de tenter une mise au point de la question.

Actuellement, il demeure admis que le diagnostic cytologique d'une tumeur maligne se fonde sur la découverte de cellules considérées comme cancéreuses dans le produit intéressé et que cette équation est valable pour les écoulements par le mamelon.

Mais une loi générale va rarement en médecine, sans quelques amendements et dans ce domaine en particulier, il faut faire intervenir un certain nombre de facteurs correctifs que nous nous proposons de discuter chemin faisant :

- tout d'abord, des travaux récents ont mis en évidence la possibilité d'une traduction cytologique de la physiologie mammaire en dehors de toute condition pathologique, d'ailleurs déjà perçue par PAPANICOLAOU, les incitations hormonales dont la glande mammaire (en particulier au cours de la gestation) serait le récepteur et aurait une expression cellulaire au même titre que la muqueuse vaginale, avec un indice de sensibilité qui demeurerait à déterminer, et cette incidence de la physiologie sur la pathologie est un des points sur lesquels nous désirons mettre l'accent au cours de ce travail.

- Ensuite, l'étude anatomo-pathologique systématique des pièces d'exérèse des cancers du sein a montré que ceux-ci peuvent atteindre un développement avancé sans pour autant envahir la terminaison des galactophores et provoquer un écoulement, d'où l'absence de tout écoulement ou la négativité d'un écoulement simplement contingent dans nombre de tumeurs malignes évidentes.

- Enfin, l'interprétation des tumeurs végétantes intra-canaliculaires dont l'existence justifie en principe la méthode, se révèle infiniment plus délicate qu'on ne l'a cru pendant long-temps et, aujourd'hui, on sait que de nombreux facteurs cliniques, cytologiques, anatomo-pathologiques, évolutifs doivent parfois concorder avant qu'il soit possible de proposer un diagnostic formel.

Tels sont quelques uns des faits admis qui excluent de ramener le problème du cancer du sein à un problème cytologique. La méthode mérite cependant de se développer et, comme nous nous proposons de le montrer, elle mérite bien sa dénomination de "méthode de diagnostic", mais sans doute pas celle de "méthode de dépistage".

Méthode de diagnostic d'autant plus appréciable que, seule, elle apporte un "document écrit pré-opératoire", susceptible d'influencer la patiente et de la décider à une intervention exploratrice. Il va sans dire que jamais, en aucun cas, le frottis ne peut remplacer la biopsie. Comme nous le répéterons maintes fois au cours de ce travail, il ne peut et il ne doit que la précéder et la compléter.

Comme toute cytologie, la cytologie mammaire exige une technique précise et ne peut être efficace qu'entre les mains de cytologistes expérimentés.

Tels sont les principaux points que nous nous proposons de développer ici et qui nous conduirons, après un bref rappel historique et technique, à préciser les indications de la méthode, à préciser les caractères cytologiques des frottis, enfin à tenter une synthèse par confrontation anatomo-cytologique et anatomo-clinique.

H I S T O R I Q U E

Il est intéressant de noter que le premier cas de cancer du sein diagnostiqué par la cytologie, est une observation française de NATHAN (1914), qui rapporte la découverte de cellules cancéreuses dans un écoulement mamelonnaire. Si l'on veut bien se souvenir de l'état de nos connaissances cancérologiques et cytologiques de cette date, il semble bien que cet auteur, rattachant à la maladie cancéreuse la présence de cellules anarchiques, ait été véritablement un précurseur.

Deux ans plus tard, DEAVER et MAC FARLAND écrivaient : "l'écoulement devrait être examiné au microscope en vue de la recherche de cellules cancéreuses desquamées de la tumeur." En 193I, CHEATLE et CUTLER exprimaient le même voeu mais en faisant des réserves sur l'intérêt de la méthode en raison, disaient-ils, de la difficulté d'interprétation des éléments observés.

En fait, au cours d'une longue période que l'on pourrait qualifier de préliminaire, la plupart des auteurs s'attachèrent à déterminer le caractère hémorragique ou non de l'écoulement. Dès 1930, on savait que certains écoulements brunâtres ne contenaient pas de sang, que, par contre, d'autres aspects purement séreux étaient en réalité hémorragiques et on pensait que la distinction microscopique était un élément essentiel de diagnostic. C'est dans cet ordre d'idées que furent écrits les travaux de ADAIR (1930) GRIMOUD et de M. de BRUX (1932) HINCHEY (194I) GESCHIKTER (1943).

C'était là peut-être une étude "cytologique" au sens le plus large du terme mais non véritablement au sens plus morphologique de "cytologie cancéreuse". Actuellement, en particulier depuis quelques travaux récents (MOULONGUET, SICARD et MARSAN), on sait que cette discrémination est sans valeur.

Mais, la plupart de ces auteurs ne semble pas avoir perçu l'importance que pouvait représenter la reconnaissance des cellules cancéreuses dans l'écoulement, surtout en l'absence de tumeur mammaire, et ce n'est qu'après la vulgarisation des méthodes de dépistage des cancers génitaux par les frottis génitaux à la suite des travaux de PAPANICOLAOU, que commencent à apparaitre des études portant sur l'analyse systématique du contenu des écoulements. Les "critères cytologiques de malignité" sont pour la première fois définis dans le travail de JACKSON et SEVERANCE (1946) critères qui permettent à ces auteurs de distinguer les "papillomes intra-canaliculaires" des "cancers intra-canaliculaires" et de rapporter trois cas de cancer du sein reconnus par la cytologie.

Depuis, ce travail de base, on publie un peu partout des diagnostics cytologiques de cancers du sein sans masse tumorale palpable et les publications se succèdent.

Ce sont, aux U.S.A., celles :

- SAPHIR (1950, 1951, 1952) l'un des premiers qui reconnait non seulement les tumeurs malignes, mais aussi les lésions inflammatoires et dystrophiques et individualise les différents types cellulaires observés dans les écoulements.

- de JACOBSON (1950) qui publie l'observation d'un cas de cancer découvert par la cytologie ;

- de JACKSON, TODD et GORSUCH (1951) qui soulignent l'intérêt de la cytologie de l'écoulement en l'absence de tumeur perceptible.

- de EISEN et TAFT (1951) à propos d'une Maladie de Paget du mamelon associée à un cancer intra-canaliculaire ;

- enfin, l'Atlas de PAPANICOLAOU (1954) qui comporte une magnifique iconographie sur cette question.

Un des premiers travaux français est celui de SICARD, FLABEAU, et MARSAN (1953) qui, à propos de 32 frottis d'écoulement chez des femmes ne présentant pas de tumeurs évidentes découvrent 5 cas de cancers et concluent qu'un résultat cytologique positif doit imposer l'intervention exploratrice et la biopsie extemporanée. Dans des travaux ultérieurs (1955 et 1956) ils maintiennent leurs conclusions.

La même année, la thèse de J. MOURIQUAND (Lyon) rapporte 64 observations montrant l'intérêt de l'examen cytologique de l'écoulement, non seulement en cas de "mamelle saignante" proprement dite, mais dans toutes les mastopathies où l'expression du mamelon permet d'obtenir une goutte de secrétion.

En 1957, dans un travail important consacré au cytodiagnostic en général, DELARUE, ORCEL et MARSAN insistent sur l'intérêt de la méthode de même en 1959.

En 1958, parait une importante mise au point de la question des écoulements, par PAPANICOLAOU, HOLMQUIST, BADER et FALK qui montrent l'intérêt de cet examen en fonction de sa fréquence, ses indications, ses limites et appuient leurs conclusions sur une iconographie incomparable. Ce travail est le premier à poser le problème de la valeur diagnostique de la secrétion provoquée chez la femme n'ayant jamais présenté d'écoulement spontané. PAPANICOLAOU et Coll. proposent de chercher à obtenir une goutte de secrétion provenant des galactophores par aspiration au niveau du mamelon, dans le but de voir si cette méthode est susceptible d'être utilisée dans le dépistage des tumeurs du sein. Ces travaux se résument par les statistiques assez décevantes, de JACKSON, TODD et GORSUCH (195I), (43,4 % de résultats valables) et de PAPANICOLAOU (1958), (50 %, 5 % de résultats valables) de sorte que les procédés de secrétion provoquée sont pratiquement abandonnés.

En 1959, SICARD et MARSAN reprennent 10 questions et en prescrivent les indications.

En 1960, parait une mise au point complète de la question avec une importante bibliographie (MARSAN et BERTINI) ainsi qu'une étude sur les frottis de la CLASSE III (MARSAN, LOCOQ, SICARD).

Deux ans plus tard (Cancer, 1962), KRAUS et NEUBECKER montrent que, en règle, les papillomes et les cancers papillaires ont un aspect morphologique différent et comparent les résultats cyto-histopathologiques à l'évolution, chez 54 malades suivies pendant une période allant jusqu'à 14 ans.

En 1964, KLINE et LASH montrent qu'on peut trouver des micropapillomes intra-galactophoriques dans toute glande mammaire au cours de la gestation et du post-partum immédiat.

KJELLGREN (1964) insiste sur la relative facilité du diagnostic cytologique du fait du petit nombre de types cellulaires et avance que, une fois établies les corrélations cyto-histologiques, on doit pouvoir faire un diagnostic histologique sur frottis sans grande difficulté, travail sur 253 cas.

Enfin, à la Société Française de Cytologie de Juin 1966, SICARD et MARSAN présentent une statistique de 108 cas et discutent les principales statiques mondiales publiées sur ce sujet.

LE CYTO-DIAGNOSTIC - SES AVANTAGES - LES TECHNIQUES DE PRELEVEMENT ET DE COLORATIONS

L'EXAMEN CYTOLOGIQUE D'UN ECOULEMENT PAR LE MAMELON REPRESENTE UN GESTE :

- SIMPLE
- INDOLORE
- UTILE.

Il n'y a donc pas de raison de se priver des renseignements que peut fournir cet examen.

En pratique, le prélèvement, lorsque la consultation ne se trouve pas à proximité d'un Centre de Cytologie, peut être effectué par le médecin praticien mais alors il est utile de renseigner le cytologiste sur les caractères de l'écoulement et ses conditions d'apparition :

- uni ou bilatéralité ;
- issue par un pore unique ou par plusieurs galactophores (il n'est pas rare de voir sourdre en un point une gouttelette séreuse, alors que, par un autre orifice, sort une secrétion brunâtre, ce qui aurait une valeur de localisation de la lésion. Il parait logique de penser que l'exfoliation cellulaire vers l'extérieur se fera mieux à partir de lésions situées au niveau de la partie terminale des canaux galactophores ; d'ailleurs, on remarque que la plupart des tumeurs végétantes intra-canaliculaires siègent dans la région sous-aréolaire ou non loin. Cependant, certains auteurs comme HAAGENSEN, STOUT et PHILLIPS écrivent que les lésions qui se prêteraient le mieux au diagnostic cytologique seraient les plus profondes.

- Notion de relation entre l'issue de l'écoulement et la pression d'un point précis de la glande.

- Enfin, caractères macroscopiques de l'écoulement (de chaque côté s'il y a lieu).

- Abondance.
- Consistance (épais, crêmeux ou liquide).
- Couleur (jaune, verdâtre, brune ou franchement hémorragique).

Il faut également communiquer au cytologiste quelques renseignements d'ordre général :

- âge ;
- parité ;
- date des dernières règles
- traitements hormonaux éventuels ;
- traitements anti-coagulants éventuels.

Voilà donc résumés les avantages "cliniques" de la méthode.

Il ne faudrait cependant pas ignorer les exigences du laboratoire : la préparation des documents cytologiques nécessite une minutie sans laquelle ils ne seront pas interprétables.

C'est la raison pour laquelle nous nous permettons d'insister sur les techniques de prélèvements et de préparations des frottis.

TECHNIQUE

"A bon prélèvement, bonne cytologie" (BONNEAU). C'est la raison pour laquelle nous insisterons sur les techniques de prélèvements d'un écoulement par le mamelon.

Prélèvement d'un écoulement par le mamelon (fig.1)

Pratiqué pour la première fois par NATHAN en France (1914), il fut ensuite surtout exploité aux U.S.A. par PAPANICOLAOU et Coll. (1958), puis par SICARD, FLABEAU et MARSAN (1954), MARSAN BERTINI (196o).

Il suffit d'appliquer une lame sur la gouttelette suintante, de l'étaler et de la jeter immédiatement dans le fixateur. Quelques précautions sont cependant nécessaires :

1- Il faudra toujours examiner les deux mamelons car l'existence d'un écoulement bilatéral n'est pas exceptionnel. Souvent l'écoulement spontané est assez abondant d'un côté pour être constaté par la malade et l'amener à consulter, mais il existe néanmoins, de l'autre côté, une goutte de secrétion qui peut être obtenue à la grande surprise de la malade. Or, la notion de bilatéralité de l'écoulement est un facteur à ne pas négliger, car elle représente un élément considérable en faveur de la bénignité.

2- Il faudra toujours essayer de repérer s'il existe un point de la glande mammaire dont la pression provoque plus particulièrement l'écoulement. On a proposé, en cas de tumeur palpable, de provoquer une légère succion au moyen d'un tire-lait, ce qui permet d'augmenter notablement le nombre de cas positifs.

ETALEMENT

Que l'écoulement soit spontané ou provoqué, la ou les gouttes de secrétion recueillies directement sur lames seront étalées au moyen d'une autre lame en film mince, la seule difficulté étant d'éviter l'étalement trop épais surtout, en cas d'écoulement hémorragique.

Il faut faire plusieurs lames, les unes seront fixées à l'alcool éther en vue de colorations classiques de PAPANICOLAOU, les autres séchées à l'air ou fixées au formol en vue de colorations spéciales.

Le prélèvement sera accompagné d'une fiche de renseignements indispensables à la bonne interprétation des lames, portant en particulier les précisions suivantes :

- nom et âge ;
- date des dernières règles ou date de la ménopause ;
- grossesse récente ;
- allaitements éventuels.

CARACTERES DE L'ECOULEMENT

- uni ou bilatéralité ;
- issue par un pore unique (tumeur localisée probable) ou par plusieurs galactophores (distension généralisée des galactophores probables) ;
- notion de relation entre l'issue de l'écoulement et la pression d'un point précis de la glande.
- enfin caractères macroscopiques de l'écoulement (de chaque côté s'il y a lieu) :

- abondance ;

- consistance (épais, crémeux ou liquide) ;

- couleur (jaune, verdâtre, brune) ou franchement hémorragique.

FIXATION ET COLORATION (voir fig.2)

1- Examens standards : le mode de fixation dépend du mode de coloration envisagé le but recherché étant avant tout d'obtenir une parfaite mise en évidence des détails nucléaires.

Fixation à l'alcool-éther (en quantités égales) suivie d'une coloration type PAPANICOLAOU ou HARRIS-SHORR ou type PAPMILTIADES (pratiquable à la rigueur sur frottis secs). L'hématéine-éosine est très insuffisante.

De très nombreuses autres méthodes de fixation et de coloration ont été proposées. Il faut citer cependant la coloration au GIEMSA et celle au bleu de Unna avec ou sans fixation à l'acide chromique, qui donne des résultats satisfaisants (CASTELAIN).

2- Colorations spéciales : dans certains cas, le frottis, riche en graisses se dissout complètement dans l'alcool-éther. C'est la raison pour laquelle il est souhaitable de pratiquer en même temps que le frottis fixé à l'alcool-éther, un frottis sec qui sera éventuellement coloré par le GIEMSA et un frottis fixé au formol à 10 % qui permet une coloration au Soudant III ou au Rouge neutre, en vue de la mise en évidence des graisses.

3- Examens extemporanés :

Les techniques usuelles prennent trop de temps pour être utilisées en cours d'interventions chirurgicales.

On utilise de préférence des fixations rapides :

a- Fixateur de CARNOY (I minute)

- Chloroforme : 3 volumes.
- Alcool absolu : 6 volumes.
- Acide Acétique : I volume.

b- Fixateur de DELAUNAY (I minute)

préconisé par MATHIEU et MOURIQUAND en 1955

- alcool méthylique : aa ;
- acétone : aa ;
- acide trichloracétique : 1 goutte.

Après la fixation on peut effectuer une coloration de Harris SHORR légère (hématoxyline de Harris : 30 secondes, Shorr : 1 minute).

Cette technique permet une réponse en 2 à 3 minutes mais les détails nucléaires sont moins fins et les frottis se conservent moins bien qu'avec la technique courante, de sorte qu'il est indispensable de pratiquer en même temps que les frottis extemporanés des frottis destinés à être techniqués suivant les procédés usuels.

ETUDE CYTOLOGIQUE ET CONFRONTATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

ETUDE CYTOLOGIQUE

A- LES DIFFERENTS TYPES CELLULAIRES

- Rappel histologique.
- Cytologie.

B- LEURS GROUPEMENTS EN FONCTION DES SYNDROMES REALISES ET DE LA CLASSIFICATION DE PAPANICOLAOU

- Concordances anatomo-cliniques.
- Classe I de PAPANICOLAOU.
- Classe II de PAPANICOLAOU : Galactophorites
  Dysplasies
  Tumeurs végétantes intra-canaliculaires bénignes.
- Classes IV et V de PAPANICOLAOU.
- Classe III.

C- LES CAUSES D'ERREUR.

A- LES DIFFERENTS TYPES CELLULAIRES

Il va de soi qu'un écoulement mamelonnaire ne peut véhiculer que des éléments cellulaires se trouvant dans la lumière du ou des galactophores intéressés, ou desquamés de leur paroi. Néanmoins, bien que, de ce fait, seule la couche interne du revêtement du galactophore soit intéressée, il nous a semblé qu'un bref rappel histologique d'ensemble était nécessaire à la compréhension de l'étude cytologique.

RAPPEL HISTOLOGIQUE

Les glandes mammaires sont des glandes en grappe composées, tubulo-acineuses ; chaque glande se décompose en lobules et, dans chaque lobule les différents groupes d'acini sont pédiculisés par un canal intra-lobulaire. Les canaux intra-lobulaires convergent et forment, par leur réunion, les canaux galactophores.

Les acini sont des tubes courts, limités par une vitrée collagène nette, sans structure, revêtue de deux assises cellulaires :

- l'une, externe, discontinue, est faite de cellules plates et étoilées, myo-épithéliales ;

- l'autre, interne, est formée de cellules petites, cubiques basses à noyau rond et à cytoplasme homogène et peu abondant : ce sont les cellules secrétantes et ce sont celles qu'il est possible de retrouver dans la lumière des tubes et, par conséquent, dans les frottis d'écoulement.

Les canaux excréteurs comportent encore, après la vitrée, une assise de cellules myo-épithéliales et une couche de cellules cubiques plus basses qui bordent leur lumière arrondie. La réunion

de ces canaux forme les galactophores, plus volumineux, dont la structure reste la même jusqu'au niveau du mamelon où ils s'évasent en entonnoir et où l'épithélium de revêtement prend le type malpighien, de sorte que, à ce niveau, la lumière des galactophores peut se trouver encombrée de squames épidermiques non encore éliminées, et, par conséquent, également susceptibles de se retrouver sur les frottis. (voir fig. 3).

CYTOLOGIE

Nous étudierons successivement :

- les éléments cellulaires proprement dits
- le "contexte cytologique".

1- Les cellules :

La première distinction qui s'impose à l'esprit est celle de la différence entre cellules normales et cellules tumorales, celle-ci peut habituellement être faite avec la connaissance des critères cytologiques de malignité classiques.

Mais dans notre souci de demeurer proche de la pathologie et de limiter au maximum les causes d'erreurs, nous avons eu l'impression qu'il était indispensable, pour interpréter correctement une cellule isolée, de savoir identifier d'abord ses types histologiques précis et il s'avère que, dans la majorité des cas, cela est possible lorsque l'on s'impose une étude précise des caractères morphologiques des éléments normaux.

C'est la raison pour laquelle nous décrirons successivement les caractèristiques des éléments normaux et pathologiques correspondant à chaque type cellulaire et, à la suite de PAPANICOLAOU, nous étudierons :

- les cellules cylindriques ;
- les cellules spumeuses ;
- les cellules malpighiennes.

a) Les cellules cubo-cylindriques : les cellules qui constituent le revêtement interne de la paroi d'un galactophore sont de type cubo-cylindrique : ce sont des éléments de petite taille, nettement plus petits que les cellules malpighiennes, à noyau rond, régulier, à cytoplasme basophile avec la coloration classique. Le rapport nucléo-cytoplasmique est le même d'un élément à l'autre et on ne trouve pas ou peu de mitoses.

Mais il est rare, contrairement à ce qui se passe pour la cytologie des revêtements superficiels, que des éléments absolument normaux desquament sur un frottis d'écoulement qui représente, par définition, un processus pathologique de sorte que les cellules observées sont souvent un peu anormales.

Elles sont alors peu inégales, avec un noyau un peu irrégulier et augmenté de volume ; elles peuvent être isolées (galactophorite), ou groupées en petits amas de trois ou quatre (dysplasies) ou encore en végétations centrées par un axe conjonctivo-vasculaire grèle (tumeurs végétantes intra-canaliculaires).

Cellules cancéreuses : dans les cas typiques, elles présentent les caractères cytologiques de malignité classique :

- augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique avec augmentation du volume du noyau ;
- irrégularité du contour nucléaire avec possibilité d'encoches des segmentations ;
- augmentation du nombre et du volume des nucléoles ;
- disposition en mottes de la chromatine ; mitoses anormales ;
- basophilie plus ou moins intense des cytoplasmes.

b) Les cellules spumeuses ou "foam cells" de PAPANICOLAOU (voir fig. 4) : cellules rondes ou cylindriques à cytoplasme basophile pâle, parfois vacuolaire à gros noyau rond, central ou rejeté à la périphérie par une grosse vacuole. Ces cellules sont toujours isolées ; elles sont toujours identiques les unes aux autres en forme, taille et colorabilité. Elles renferment parfois des inclusions, en particulier des polynucléaires. L'interprétation de ces éléments a été discutée : pour les uns (PAPANICOLAOU) ce sont des histiocytes en raison de leurs propriétés phagocytaires ; de leur ressemblance avec les histiocytes des autres liquides organiques et leur fréquence dans les états inflammatoires.

Pour d'autres (KOSS, JACKSON) ce sont des cellules épithéliales desquamées de la paroi des galactophores, à cause de leurs vacuoles qui sont interprétées comme traduisant une activité secrétoire.

Pour d'autres enfin (MOURIQUAND) leur origine serait mixte tantôt épithéliale, tantôt histiocytaire.

Quoiqu'il en soit, PAPANICOLAOU a montré que l'on observe tous les éléments intermédiaires entre la cellule épithéliale et la cellule histiocytaire non moins évidente. C'est pourquoi avec PAPANICOLAOU nous les appellerons "cellules spumeuses" d'un terme qui se veut simplement descriptif.

c) Les cellules malpighiennes : les cellules malpighiennes normales se rencontrent en plus ou moins grand nombre. Elles proviennent de la zone d'abouchement du galactophore à la peau du mamelon ; leur desquamation généralement provoquée par des manoeuvres intempestives pratiquées par la patiente pour obtenir une goutte de secrétion, peut devenir si abondante que le frottis peut prendre l'aspect d'un frottis vaginal. Ce sont des cellules de grande taille, à contour polyédrique, à noyau rond, central, à cytoplasme habituellement basophile pâle.

Ces cellules peuvent être nombreuses, mais sont également isolées les unes des autres ne formant pas de placards véritables.

Cellules cancéreuses : dans certains cas on peut trouver des cellules de type malpighien et présentant les caractères de malignité décrits plus haut ; dans d'autres cas (maladie de PAGET) on trouve des éléments dits "dyscaryotiques" ; ce sont les cellules "ségregées" de la Maladie de PAGET qui comportent, elles aussi, des noyaux fortement irréguliers et hyperchromatiques.

Associées à un contexte évocateur, clinique (ulcération du mamelon) et cytologique (écoulement sanglant, non inflammatoire), elles permettent généralement d'affirmer le diagnostic et d'imposer la biopsie extemporanée à la recherche de l'épithélioma glandulaire constamment sous-jacent.

2- Le contexte :

Nous avons déjà dit que les caractères du contexte cytologique ont une importance secondaire ; néanmoins, ce sont eux qui, parfois sont susceptibles d'aiguiller le diagnostic. Il faut souligner :

a) la présence d'hématies :

Nous avons dit également plus haut que le caractère hémorragique ne représente pas à lui seul un facteur de gravité. Néanmoins la présence d'hématies prend indiscutablement une certaine valeur quand les frottis ne sont pas inflammatoires.

b) la présence de leucocytes : à l'opposé, la présence de leucocytes et en particulier de polynucléaires en grand nombre est évidemment en faveur d'une origine inflammatoire.

c) enfin, il va de soi que la présence d'éléments inhabituels tels que germes, filaments mycéliens, parasites etc ... doit être signalée.

B- LEURS GROUPEMENTS EN FONCTION DES SYNDROMES REALISES ET DE LA CLASSIFICATION DE PAPANICOLAOU.

De ce que nous venons de dire de la morphologie cellulaire, il découle que l'on puisse espérer faire, relativement aisément, le diagnostic cytologique de tumeur maligne.

Cependant certains auteurs ont cherché à aller plus loin. On s'est demandé si, en étudiant minutieusement les modifications cellulaires mineures, le mode de groupement des cellules, le contexte, il ne serait pas possible de préciser davantage encore le diagnostic cytologique.

C'est ainsi qu'il nous a semblé possible d'identifier un certain nombre de types lésionnels découlant de la confrontation que nous avons pu faire entre les documents cliniques, cytologiques et histopathologiques, tout en conservant comme cadre la classification universellement admise de PAPANICOLAOU.

CLASSIFICATION DE PAPANICOLAOU ET TRAUT (1942)

CLASSE I	: Absence de cellules anormales ou atypiques
CLASSE II	: Présence de cellules atypiques, mais sans anomalies structurales
CLASSE III	: Présence de cellules anormales suspectes, mais non suffisamment pathognomoniques.
CLASSE IV	: Cellules cancéreuses en nombre réduit.
CLASSE V	: Nombreuses cellules nettement cancéreuses.

CLASSE I DE PAPANICOLAOU

Il n'y a pas en principe d'écoulements de la CLASSE I de PAPANICOLAOU, un écoulement étant, par définition, pathologique en dehors de la lactation. Cependant, nous classerions volontiers dans ce groupe le type des écoulements séreux.

Nous avons déjà dit qu'il n'y avait pas lieu d'établir une opposition formelle entre les écoulements renfermant des hématies et les autres.

Cependant, un type d'écoulement se doit d'être individualisé du fait de la constante bénignité de l'évolution des lésions :

Il s'agit de l'écoulement clair "eau de roche" ou opalescent, volontiers abondant, se produisant souvent par plusieurs pores et parfois des deux côtés, ne renfermant, du point de vue cytologique, qu'une sérosité prenant les colorants basophiles, avec de très rares cellules rondes, isolées de type histiocytaire.

Le type ne correspond habituellement pas à une lésion bien définie. Il est, fréquemment, à notre expérience en rapport avec des troubles hormonaux ou psycho-somatiques ou même des traitements hormonaux. Sa disparition spontanée fréquente explique l'absence de documents histologiques.

OBSERVATION N° I

Madame P.... âgée de 44 ans présente en Janvier 1962 un écoulement par le mamelon gauche apparu après un traitement hormonal : ovocycline et tri-oestrine. Cette malade avait subi une hystérectomie subtotale 6 ans auparavant, n'avait pas eu d'implants depuis un an.

Compte rendu n° 5.5IO : une goutte d'écoulement a été obtenue avec difficulté par pression en un point de la glande mammaire situé à environ 6 à 7 cm du mamelon dans le quadrant supéro-interne.

C'est un écoulement séro-hémorragique : On trouve des hématies, mais il n'y a pas d'éléments cellulaires autres que quelques rares cellules malpighiennes provenant du mamelon et quelques très rares cellules glandulaires isolées et normales.

Il n'y a pas d'éléments inflammatoires.

EN CONCLUSION : le fait que cet écoulement soit hémorragique en l'absence d'une cause infectieuse évidente implique une surveillance. Rien à signaler 5 ans après.

CLASSE II DE PAPANICOLAOU

Elle groupe les lésions inflammatoires, dystrophiques ou tumorales bénignes non suspectes de malignité.

Nous les étudierons successivement, mais non sans avoir souligner que cette distinction peut avoir d'artificiel dans de nombreux cas :

I- Frottis inflammatoires : ils représentent par définition le substratum cytologique des galactophorites.

La lésion se traduit en général par un écoulement par plusieurs pores, écoulement laiteux, purulent, ou séro-sanglant dans lequel on distingue :

- avant tout des leucocytes et des macrophages ;
- parfois du sang et des débris cellulaires ;
- parfois des cellules spumeuses dont nous avons signalé plus haut les difficultés d'interprétation tant sur le plan morphologique que doctrinal ;
- dans certains cas on peut observer un nombre important de cellules malpighiennes kératinisées, provenant de la terminaison des galactophores. Ces cellules peuvent être si nombreuses que le frottis pourrait être pris pour un frottis vaginal. Dans tous les cas les noyaux de ces éléments sont normaux et jamais ils ne peuvent être confondus avec les éléments dyskératosiques du PAGET.
- dans quelques cas, le frottis affecte le type hémorragique pur. On ne trouve que des nappes d'hématies sans aucune cellule épithéliale ou histiocytaire.

Histologiquement, la lésion s'avère diffuse : c'est souvent une ectasie généralisée des galactophores (VIRCHOW, MOULONGUET et ROUSSET 1934) dont le revêtement demeure souvent normal, ce qui explique le silence de la cytologie. Sur les coupes les canaux sont distendus, aplatis comme "des chambres à air dégonflées". Leur lumière contient du sang mais ils sont plus ou moins vidés par la technique histologique.

Parfois, selon la distinction de MOULONGUET, cette ectasie galactophorique diffuse s'accompagne d'une hyperplasie glandulaire dystrophique ; c'est celle-ci qui peut alors expliquer le saignement l'hémorragie provenant des acini et remplissant secondairement les canaux.

Mais, parfois, l'ectasie galactophorique est la seule lésion retrouvée et en particulier on ne note aucune tendance hyperplasique de l'épithélium. Il est alors difficile d'expliquer l'hémorragie. Peut-être s'agit-il d'un phénomène "a vacuo", comme serait le cas des hydronéphroses par exemple ?

2- Frottis des lésions dysplasiques :

Nous prendrons, comme type de description, la forme la plus fréquente : la Maladie de RECLUS.

Cherchons d'abord quels sont, parmi les principaux caractères histologiques des dysplasies mammaires :

- sclérose ;
- kystes ;
- hyperplasie ;
- metaplasie

quels sont ceux susceptibles d'avoir une expression cytologique sur le produit d'écoulement. En vérité ils sont assez faibles :

a) la sclérose du tissu adipeux et palléal n'a évidemment aucune manifestation extériorisable par le mamelon ;

b) les kystes distendent les galactophores, modifient leur revêtement interne l'assise interne s'aplatit, devient parfois endothéliforme.

Au contact de la paroi kystique on observe souvent une réaction macrophagique avec des infiltrats lipophagiques. Macrophages et lipophages se retrouvent sur les coupes non seulement en manchons péri-canaliculaires mais aussi entre les cellules épithéliales du revêtement galactophorique, et dans la lumière des canaux.

c) l'hyperplasie, se traduit par la multiplication du nombre des acini

d) la métaplasie, alors que normalement le revêtement des canaux se compose de deux assises cellulaires, les cellules épithéliales internes et les cellules myo-épithéliales externes, on observe ici couramment une métaplasie idrosadénoïde : le revêtement prend le type apocrine (voir fig. 4). Les cellules qui ont un cytoplasme osyphile dense sur les coupes, se colorent en bleu foncé sur les frottis où elles sont très reconnaissables.

De ces différents éléments on peut trouver sur les frottis :

- les modifications cellulaires du revêtement des canaux et des kystes ;
- le contexte inflammatoire,

Et, en effet, le diagnostic se fait en principe sur l'association :

- de cellules épithéliales canaliculaires, isolées, aplaties (kystes distendus) ou au contraire volumineuses très colorées,

groupées en petits amas de trois ou quatre, un peu plus grandes que normalement et présentant des variations morphologiques mineures : légère inégalité de taille, légère irrégularité nucléaire, proéminence du nucléole (cellules idrosadénoïdes).

- d'un contexte inflammatoire assez analogue à celui décrit pour les galactophorites.

Assez souvent, on remarque, en outre, des éléments fusiformes allongés, à petit noyau ovale, à cytoplasme homogène. Assimilé par certains (MOURIQUAND) à des "cellules myo-épithéliales" (mais comment de siège périphérique desquameraient-elles dans la lumière des canaux ?) ce serait plutôt) (PAPANICOLAOU) de simples cellules épithéliales déformées, étirées, desquamées des canaux les plus distendus.

3- Frottis des tumeurs végétantes intra-canaliculaires bénignes.

C'est probablement dans ces cas que le diagnostic cytologique est le plus difficile.

L'écoulement est unilatéral, il se produit par un seul pore ; il est en général sanglant, la lésion responsable est le plus souvent une tumeur papillaire végétante, dentritique ou cystadénomateuse, dont le dénominateur commun est une grosse hyperplasie épithéliale ; les tumeurs de ce type se comportent en règle comme des tumeurs bénignes mais une confusion a longtemps existé, faisant croire, à une malignité systématique, du fait de l'emploi de la dénomination d'épithélioma dentritique" due à PILLET et contre laquelle LECENE et GALTIER s'étaient justement élevés dans un mémoire demeuré célèbre dès 1928.

D'ailleurs, LABBE et COYNE avaient parfaitement souligné dès 1876 la bénignité de la plupart de ces lésions en leur donnant le nom de "végétations papillaires intra-canaliculaires". Mais

CORNIL et RANVIER décrivent les mêmes aspects sous le terme de "carcinome villeux" alors que les Allemands avec SCHIMMELBUSCH et WOLF rapprochaient ces tumeurs des cystadénomes bénins.

Il n'est pas surprenant que les cliniciens aient eu du mal à s'y retrouver.

Aujourd'hui l'opinion de la bénignité habituelle a partout prévalu.

En France, après LECENE et GALTIER, MOULONGUET et ROUSSET (1934), TAILHEFER et PILLERON (1956), en Allemagne KLAGES (1932), et WOLPERS (1933), en Amérique ADAIR (1930), GRAY et WOOD (194I), GESCHICKTER (1943), et CAMPBELL (1945) ont publiés des travaux aboutissant aux mêmes conclusions.

En fait, de quoi s'agit-il ? D'une lésion localisée, située dans un galactophore dilaté, souvent dans un seul, parfois dans plusieurs, presque toujours dans la portion terminale sous aréolaire du canal. Histologiquement, des végétations tassées les unes contre les autres emplissent plus ou moins la lumière du canal, aboutissant à l'aspect arborescent bien connu. Mais, les cellules épithéliales qui sont implantées sur ces végétations sont de type bénin ; les atypies cytologiques sont rares et peu accusées. Elles ne pénètrent pas les axes conjonctifs.

Parfois, cependant, une incidence de coupe trop tangentielle qui individualise mal les axes conjonctifs des végétations ou la diffusion de la lésion à plusieurs galactophores peuvent donner des images difficiles à interpréter du point de vue histologique.

Quand la tumeur ne siège pas trop loin de la terminaison du galactophore on trouve sur les frottis, en nombre extrêmement variable, des placards allongés, parfois ramifiés, faits de cellules épithéliales assez volumineuses moulées les unes sur les autres, l'amas présentant alors un bord libre, festonné convexe,

réalisant ce que PAPANICOLAOU appelle le "cupping" d'une cellule sur une autre qui résulterait de la pression cellulaire au cours de la croissance rapide du néoplasme.

Le cytoplasme de ces cellules est souvent acidophile, renfermant de petites vacuoles. Le noyau est en principe normal, mais il peut être légèrement augmenté de volume et un peu irrégulier. Les mitoses sont rares.

Le contexte est variable, parfois hémorragique, parfois inflammatoire jamais nécrotique.

C'est dans ce domaine que le diagnostic cytologique est le plus contestable :

- d'une part, car il peut être pratiquement impossible d'affirmer l'absence de malignité (voir Chapitre CLASSE III) ;

- d'autre part, parce que certaines tumeurs végétantes, malgré l'absence de signes cytologiques de malignité, envahissent le stroma, se comportant en définitive comme des tumeurs malignes, mais dont la malignité ne peut être mise en évidence que par des techniques histologiques complexes.

- Enfin, certains auteurs (KLINE et LASH, 1964) ont avancé la grande probabilité de l'existence, dans toute glande mammaire en période de gestation ou du post-partum immédiat, de micro-papillomes intra-galactophoriques (72 observations) qui auraient une forte proportion à desquamer.

Ces auteurs ne signalent pas le mode de régression de ces formations mais nous en avons nous-même observé un cas dont la régression a été semble-t-il spontanée 8 mois après l'accouchement.

Il n'est pas exclu que des formations du même ordre puisse se développer à la suite de traitements oestrogéniques.

Personnellement nous avons observé un cas d'écoulement sanglant chez une femme traitée par les oestrogènes de façon prolongée et intempestive (comme l'a confirmé la cytologie vaginale), écoulement ayant cessé spontanément après l'arrêt du traitement hormonal et ne s'étant pas reproduit depuis 5 ans.

La conclusion pratique serait qu'il importe de ne pas conclure systématiquement à une lésion définitive chez une femme enceinte, et par corollaire, que la date des dernières règles fait partie des renseignements qui doivent obligatoirement être communiquée au cytologiste.

OBSERVATION N° 2

Observation clinique : Madame G.... âgée de 36 ans présente en Septembre 1965 un écoulement d'aspect séreux par le mamelon gauche. Un frottis est pratiqué :

Compte rendu n° IO.3I2 : les frottis ont été effectués par étalement d'un léger écoulement du mamelon gauche. Les frottis examinés sont légèrement hémorragiques mais ne sont pas inflammatoires. Ils comportent une desquamation relativement abondante d'éléments cellulaires ; les uns sont de caractères spumeux et se rapprochent plutôt de simples histiocytes, les autres sont plus franchement glanduliforme et il s'agit très vraisemblablement de cellules desquamées de la paroi d'un galactophore. De plus, leur groupement en petits amas doit faire penser à la possibilité d'une petite prolifération de caractère papillomateux intra-canaliculaire.

On trouve en outre quelques cellules malpighiennes provenant de la terminaison cutanée des galactophores.

Aucun signe cytologique de malignité sur les différents frottis examinés.

FROTTIS NEGATIFS : CLASSE II DE PAPANICOLAOU.

OBSERVATION N° 3

Madame TA.... âgée de 58 ans en 1956 présente un écoulement sanglant par le mamelon droit spontané.

Un frottis est pratiqué le 6 Novembre 1956.

Compte rendu : Ecoulement purement séreux. Aucun élément suspect.

FROTTIS NEGATIFS : CLASSE II DE PAPANICOLAOU.

Lors de l'intervention deux jours plus tard une empreinte est pratiquée dont le compte rendu est : frottis hémorragique avec quelques histiocytes. Aucun noyau suspect.

FROTTIS NEGATIFS : CLASSE II DE PAPANICOLAOU.

En Mai 1961, la malade présente à nouveau un écoulement séro-sanglant par le mamelon droit. C'est un écoulement tantôt jaune, tantôt hémorragique qui survient par intermittence et par un seul pore.

Un frottis est pratiqué le I7 Mai 196I.

Compte rendu n° 4.930 :

Macroscopiquement : il s'agit d'un écoulement de couleur jaune, issu par un seul pore. Il n'a pas été possible de mettre en évidence un point particulier de la glande mammaire dont la pression provoque cet écoulement.

Microscopiquement : il s'agit effectivement d'un écoulement séreux et non hémorragique. Il n'y a pratiquement pas d'éléments inflammatoires.

Les frottis sont presque uniquement constitués de cellules arrondies à noyau volumineux à cytoplasme basophile, bourré d'inclusions. Il est extrêmement difficile de dire si la majorité de ces éléments sont des histiocytes ou des cellules glandulaires de provenance galactophorique ; mais l'absence de phénomènes inflammatoire n'est pas en faveur d'une origine histiocytaire et d'autre part certains de ces éléments sont indiscutablement des cellules glandulaires. Quoi qu'il en soit, il n'y a pas de signes cytologiques de malignité.

FROTTIS NEGATIFS : CLASSE II DE PAPANICOLAOU.

La malade est opérée et le compte rendu histologique de la pièce confirme le diagnostic de : CYSTADENOME PAPILLAIRE BENIN DU SEIN.

.
. .

CLASSES IV ET V DE PAPANICOLAOU

Il est beaucoup plus facile d'affirmer la malignité que l'absence de malignité, car les critères cytologiques de malignité sont habituellement nets. Selon que les cellules néoplasiques proviennent de la glande mammaire proprement dite ou de la région du mamelon, on identifie :

- des cellules cylindriques malignes : épithélioma intra-canaliculaire ;

- des cellules malpighiennes malignes : Maladie de PAGET.

I- Epithélioma intra-canaliculaire :

On trouve un envahissement des axes conjonctivo-vasculaires des papilles avec franchissement de la vitrée du canal galactophore par la prolifération épithéliale et atypies cytologiques nettes. Ce type de néoplasme sans tumeur palpable est relativement rare et la plupart des auteurs s'accordent à admettre que les écoulements d'origine néoplasique sont plus souvent en rapport avec des cancers cliniquement décelables à la palpation. Pour BLOODGOOD, l'écoulement existerait dans I/3 des comédo-carcinomes alors que GESCHIKTER ne l'a noté que IOO fois sur 2.393 cancers.

Le diagnostic cytologique se fait sur :

- la présence constante de sang ;

- la fréquence des phénomènes inflammatoires et nécrotiques ;

- les cellules cancéreuses, généralement peu nombreuses doivent toujours être recherchées au faible grossissement.

- elles se présentent en petits amas hyperchromatiques de cellules dont le caractère glandulaire est souvent conservé "ce sont les plus faciles à reconnaitre avec exactitude" (CORNILLOT)

- les monstruosités nucléaires sont rares, l'anomalie la plus accusée est l'anysonucléose (voir fig. 5).

2- La maladie de PAGET

Dans les dyskératoses du mamelon telle que la Maladie de PAGET, il faut signaler la possibilité de desquamation de cellules malpighiennes mamelonnaires anormales ; ce sont alors des cellules irrégulières inégales, à noyau très irrégulier et hyperchromatique.

De tels éléments doivent faire pratiquer un examen très soigneux de l'écoulement dans lequel on découvre en général en outre des cellules glandulaires cancéreuses, révélant l'épithélioma intra-canaliculaire qui accompagne la dyskératose (voir fig. 6).

OBSERVATION N° 4

Madame C.... âgée de 57 ans présente en Novembre 1965 une ulcération du mamelon gauche avec écoulement sanglant spontané. Un frottis est pratiqué.

Compte rendu n° IO.4I8 : les frottis ont été effectués par apposition au niveau de l'ulcération du mamelon et par étalement de l'écoulement sanglant du même côté.

Sur les différentes lames on note des éléments cellulaires de deux types :

- d'une part des cellules malpighiennes kératinisées réalisant souvent des aspects de squames dont la présence permet de conclure à une dyskératose ;

- d'autre part, des cellules de type manifestement canaliculaires à noyau tout à fait atypiques, ayant tous les caractères de cellules glandulaires néoplasiques.

Le contexte est hémorragique et inflammatoire.

CONCLUSION : La coexistence de ces deux types d'éléments permet de conclure que l'on est en présence d'une MALADIE DE PAGET du mamelon gauche avec EPITHELIOMA INTRA-CANALICULAIRE SOUS JACENT.

L'examen histologique de la pièce opératoire permettra seul de préciser le degré d'extension des lésions.

FROTTIS POSITIFS : CLASSE IV DE PAPANICOLAOU

.
. .

Madame G.... 44 ans, présente un nodule du sein droit absolument indolore et mobile, mais qui provoque à la pression un écoulement sanglant par un seul pore.

Absence d'adénopathie.

Ethylisme.

Compte rendu cytologique :

Les frottis examinés sont hémorragiques, mais il faut noter l'absence de phénomènes inflammatoires. On observe de nombreuses cellules rondes à cytoplasme très vacuolaire et à noyau régulier mais pâle. Ces cellules sont atypiques, mais il pourrait s'agir de simples histiocytes chargés de graisse. Etant donné la mammographie qui a été effectuée quelques jours avant le frottis.

Cependant, on trouve en outre de nombreux placards de cellules qui conservent un caractère glandulaire et qui présentent des atypies nucléaires considérables.

L'hypothèse la plus vraisemblable est donc, celle d'une tumeur maligne qui pourrait être intra-canaliculaire.

CONCLUSION : FROTTIS CLASSE III-IV DE PAPANICOLAOU.

A l'intervention il s'agit effectivement d'un épithélioma comportant une participation végétante intra-canaliculaire responsable de l'écoulement.

.
. .

CLASSE III DE PAPANICOLAOU

Le problème des frottis de la CLASSE III DE PAPANICOLAOU a toujours été discuté. Rappelons que, par définition, il s'agit de frottis avec "présence de cellules anormales suspectes, mais non suffisamment pathognomonique" (PAPANICOLAOU et TRAUT, 1942).

Tout d'abord il est encore des "CLASSE III" qui tiennent à la personnalité du cytologiste. Selon que celui-ci est de caractère plus ou moins anxieux, il aura tendance à porter un diagnostic de certitude ou à formuler des réserves. Il est probable que, dans l'avenir, lorsque les critères cytologiques seront mieux définis la part réservée au facteur personnel ira en s'amoindrissant.

Ensuite, il est des cas où un artéfact de technique dans la préparation des frottis a entraîné des altérations cellulaires pouvant simuler le cancer. Nous avons déjà cité la vacuolisation des histiocytes ou des cellules épithéliales, même malpighiennes, sous l'influence d'une fixation défectueuse ainsi que le "cupping" des cellules, d'origine traumatique possible.

De tels faits sont suffisamment impressionnants pour qu'il soit permis d'insister sur l'extrême prudence qui doit accompagner tout diagnostic cytologique.

Enfin, il existe des problèmes d'interprétation cytologique quasi insolubles :

- ce sont les tumeurs végétantes intra-canaliculaires dans l'écoulement desquelles la desquamation d'amas tassés, la superposition nucléaire peuvent prêter à confusion.

- ce sont surtout les lésions inflammatoires où le diagnostic entre histiocytes et cellules glandulaires peut être pratiquement impossible.

.
. .

Madame M... 34 ans, présente un écoulement unilatéral droit apparu à la suite d'un accouchement il y a deux ans et ayant augmenté à la suite d'un traitement hormonal.

Ecoulement apparemment non influencé par le cycle. Ecoulement lactescent.

Compte rendu n° I7.080 : L'examen cytologique de ces frottis met en évidence une sérosité qui se révèle microscopiquement hémorragique.

Au sein de cette sérosité, on trouve un certain nombre de cellules "spumeuses", rondes, à noyau réniforme dont l'origine histiocytaire est vraisemblablement qui traduit l'existence d'une galactophorite.

Mais on trouve en outre plusieurs amas de cellules épithéliales à noyau irrégulier et hyperchromatique. De tels placards doivent faire formellement envisager la possibilité d'une tumeur végétante intra-canaliculaire dont la bénignité n'est pas certaine.

Dans ces conditions des examens complémentaires paraissent formellement indiqués.

CONCLUSION : FROTTIS CLASSE III + DE PAPANICOLAOU

Cette malade n'est pas opérée, mais trois semaines plus tard on apprend que l'écoulement est en réalité bilatéral et des frottis provenant du côté gauche sont soumis à un examen cytologique.

Ecoulement comparable macroscopiquement. A noter que le traitement oestrogénique a été interrompu depuis le premier prélèvement.

Analyse n° I7.254 : L'examen cytologique effectué à partir de cet écoulement met en évidence une sérosité peu inflammatoire, non hémorragique. Les seuls éléments cellulaires observés sont des cellules de type spumeux à noyau réniforme et à cytoplasme vacuolaire. Ces cellules sont isolées ou groupées en petits amas de trois ou quatre. Leur origine histiocytaire est vraisemblable. Il est possible également que certaines d'entre elles soient de type canaliculaire mais de toutes façons, elles ne présentent aucun signe cytologique typique.

C'est donc l'aspect d'une galactophorite sans aucun signe cytologique de malignité.

La confrontation des deux examens et le recul du temps (malade revue 6 mois plus tard ne présentant aucun symptome anormal), permettent de conclure qu'il s'agissait simplement d'une galactophorite en rapport avec le post-partum éloigné.

C- LES CAUSES D'ERREURS

Nous l'avons déjà dit les erreurs dues à un artefact de technique peuvent et doivent être évitées.

Les erreurs cytologiques vraies sont relativement rares du fait de la rareté de remaniements d'origine infectieuse, médicamenteuse, physiothérapique, etc ... comme c'est le cas en gynécologie.

I- Les faux négatifs sont de deux ordres :

- par absence d'éléments : frottis "blanc" par pression insuffisante du mamelon en cas d'écoulement peu abondant ;

- par présence d'éléments paraissant bénins sur les frottis d'écoulements : il est des cancers cliniquement et histologiquement évidents dans lesquels tous les éléments présentent un monomorphisme rigoureux et où le diagnostic ne peut être fait que sur les caractères tissulaires de la tumeur.

2- Les faux positifs : sont en matière de cytologie d'écoulements tout à fait exceptionnels. Il faut savoir que la grossesse peut être responsable de frottis faussement suspects, que certaines dystrophies mammaires, certaines tumeurs végétantes intracanaliculaires bénignes peuvent dans certains cas desquamer des éléments atypiques.

En conclusion de cette étude cytologique, on peut penser que la cytologie mammaire parait pouvoir occuper une place importante parmi les méthodes complémentaires dans le diagnostic des tumeurs du sein.

La cytologie des écoulements est particulièrement séduisante, par sa simplicité et parce que, seule, elle permet un examen microscopique d'orientation diagnostique.

Il reste à voir, par l'étude de quelques statistiques si les faits ont corroboré ces hypothèses.

STATISTIQUES DU LABORATOIRE DE CYTOLOGIE DE LA CLINIQUE CHIRURGICALE DE LA SALPETRIERE.

COMMENTAIRES ET COMPARAISONS AVEC QUELQUES AUTRES STATISTIQUES

Au cours de ce travail, nous avons décrit les aspects cytologiques classiques, en cherchant à les intégrer dans les principaux cadres définis par l'anatomie pathologique, afin de pouvoir appliquer à l'interprétation des frottis les notions acquises par la lecture des coupes histologiques.

Parmi les nombreuses statistiques existants sur le sujet nous n'avons relevé que les principales, afin d'éliminer au maximum les erreurs imputables aux hasards de distribution géographique des lésions.

TABLEAU

Noms d'Auteurs	Nombre total de cas	Nombre de cancers	Pourcentage de cancers
ADAIR (1930)	108	47	43,5 %
GRAY et WOOD (1941)	227	52	23 %
GESCHICKTER (1945)	287	36	I2,5 %
NOHRMAN (1949)	I09	39	35,7 %
KILGORE, FLEMING et RAMOS (1953)	I03	I4	I3,6 %
SAPHIR (1954)	90	I3	I4,4 %
GROS (1956)	2I0	I7	8,2 %
TAILHEFER (1956)	I30	2	1,5 %
MADALIN et Coll (1957)	I00	I	I %
REDON (1959)	I2I	I3	I0,6 %
ATKINS (1964)	I7I	I4	8,2 %
SICARD et MARSAN (1966)	I26	I0	7,9 %

La lecture de ces statistiques permet de dégager quelques comparaisons et de tenter de répondre aux deux questions essentielles qu'implique le sujet.

- Quelle est la valeur du cyto-diagnostic dans l'identification de la nature des lésions.

- Quelle est la place des lésions cancéreuses et par corollaire, quelle est la place des lésions bénignes parmi les lésions provoquant un écoulement par le mamelon.

C'est dire que, si nous n'étions trop présomptueux, nous espérerions par l'étude d'un problème cytologique particulier, apporter une modeste contribution à un problème de pathologie générale.

. . .

I- La valeur du cyto-diagnostic dans l'identification de la nature des lésions :

- Un premier point est l'importance du caractère hémorragique de l'écoulement.

Sans s'hypnotiser sur l'importance du caractère de l'écoulement il faut reconnaitre que :

Pour THIERREE et DAY (1961), dans un travail dont le nombre de cas n'est pas précisé l'écoulement épithéliomateux est toujours sanglant alors que la papillomatose correspond à un écoulement sanglant dans 40 % des cas et les autres lésions à un écoulement sanglant dans 30 % des cas (ectasies secrétantes ou non, galactophorites infectieuses ou inflammatoires, kystes etc ....).

A l'opposé sur 21 écoulements non sanglants, REDON et MERCIER (1959) relèvent 1 cancer et, sur 67 cas d'écoulements séreux ou sanglants, COPELAND et HIGGINS trouvent 2/3 de cancers.

- Un second point est la valeur de la cytologie comme méthode de diagnostic.

Dans les statistiques que nous avons consultées le pourcentage d'erreur demeure faible, bien plus faible que pour nombre d'autres organes :

- 0,5 à 2,7 % pour GAUTIER (Lille) ;
- 2,1 % pour PAPANICOLAOU ;
- 4,9 % pour CORNILLOT ;
- 7,1 % pour MOURIQUAND ;
- 2 % pour nous même (seulement des faux négatifs) ;
- 5,2 % pour SAPHIR.

Nous dirons plus loin ce qu'il faut penser de ces "erreurs cytologiques".

II- La place des lésions cancéreuses parmi les lésions provoquant un écoulement.

Si l'on veut bien se référer, pour mémoire, aux conclusions de GRIMOND et de de BRUX (1932) qui, sur 17 écoulements, trouvaient 15 cancers et concluaient que la "mamelle saignante" implique l'Halsted même si l'écoulement représente tout le tableau clinique, on note tout d'abord que les statistiques plus récentes sont, dans l'ensemble moins pessimistes.

- ROBERT trouve 1 écoulement cancéreux sur 8 ou 9 cancers ;
- VERHAEGHE (Lille, 1952) trouve 18 cancers et 17 lésions bénignes sur 43 cas ;

- COPELAND et HIGGINS (1960) trouvent 25 cancers sur 67 cas et, fait essentiel :

  - 19 dysplasies ;
  - 10 adénoses type Schmulyresch ;
  - 9 lésions bénignes diverses.

- ATKINS et WOLF trouvent 14 cancers sur I7I cas et

  - 75 adénoses ;
  - 5I papillomes ;
  - 23 ectasies ;
  - 2 adénoses sclérosantes ;
  - 3 mastites inflammatoires ;
  - 1 hématome.

- GROS, WALTER et GIRAUDIE trouvent (1965)

  - 17 cancers sur 2IO cas ;
  - 180 lésions bénignes
    - 60 hyperplasies glandulaires ;
    - 5I ectasies ;
    - 20 mastoses sclérokystiques
    - 4 adénofibromes ;
    - I3 infections ;
    - 19 mastoses diverses ;
    - I3 tumeurs végétantes bénignes.

- REDON et MERCIER relèvent (1959) sur I2I cas d'écoulements sanglants :

  - I4 cancers
  - 76 lésions bénignes
    - (18 galactophorites ;
    - (IO ectasies ;
    - (20 hyperplasies épicanaliculaires
    - (26 adénomes papillaires.

- TAILHEFER et PILLERON (1956) trouvent 2 cancers pour 128 lésions bénignes.

- MOYSE (1952) : 2 cancers sur 44 cas.

- Enfin ROBERT et WINAVER (1966) : 3 cancers intra-canaliculaires et 2 lésions limitées sur 34 cas.

LA PLACE DES LESIONS BENIGNES

Si maintenant on relit ces statistiques en s'attachant au pourcentage de lésions bénignes non tumorales, on s'aperçoit que plusieurs d'entre elles semblent donner raison à LECENE et GALTIER qui, dès 1928, disaient dans un mémoire demeuré célèbre : "Le papillome dentritique n'est pas la seule lésion qui puisse entrainer des écoulements sanglants par le mamelon. D'autres altérations mamaires ou même de simples troubles fonctionnels peuvent leur donner naissance".

Parmi les plus souvent relevés, citons :

- lésions dysplasiques et adénose type Schimmelbush ;
- papillomes intra-canaliculaires et hyperplasies épithéliales canalaires ;
- ectasies galactophoriques diffuses ;
- mastites inflammatoires et galactophorites ;
- adéno-fibromes.

Accessoirement il faut citer des lésions classiques rares, mais non négligeables, puisqu'on en retrouve quelques observations sporadiques dans plusieurs statistiques :

- écoulements après investigations radiologiques, c'est à ce type d'écoulement que ROBERT et WINAVER donnent le nom de écoulement "huile de vidange" (Obs. PALLISCO PETIT I5.574).

- Ecoulements en rapport avec des perturbations hormonales à rapprocher du syndrôme aménorrhée galactorrhée en DH de la gravidité (LINQUETTE et Coll.) ;

- Ecoulements sanglants après traitement anti-coagulant (ob. personnelle 14.7I6, ELLIOT).

Et plus rarement :

- Galactophorites tuberculeuses (de BRUX, DELARUE et KERNELS) ;
- Parasitoses (MOURIQUAND) ;
- Adénomes (MOULONGUET et MEROT, 1952) : 4 cas.

Dans l'analyse de ces statistiques, la première remarque à formuler est la différence du pourcentage de cancer selon les auteurs.

Recherchant les causes de cette différence, on peut tout d'abord faire intervenir une inégalité de distribution dans le recrutement, due sans doute à la personnalité du chirurgien ou tout au moins du centre dans lequel il exerce ses fonctions.

On peut également faire intervenir le degré d'importance que le clinicien attache au symptome "écoulement". En effet, parfois celui-ci vient révéler une tumeur ; il ne saurait alors modifier le cheminement du diagnostic ; c'est ici la tumeur qui compte" (REDON et MERCIER I959), mais toutes les statistiques n'ont pas été rédigées selon cette façon de concevoir le problème.

Ailleurs, l'écoulement mamelonnaire est isolé, aucune tumeur n'est perceptible, mais cet écoulement a suffisamment inquiété la patiente et son entourage pour motiver un examen cytologique. C'est à de tels cas - seuls - qu'il devrait, s'il voulait mériter son nom - s'appliquer le cyto-diagnostic dit "de dépistage" et il n'est pas surprenant que les statistiques basées sur ce principe rapportent un pourcentage de cancers moins élevé.

De plus, il faut tenir compte des cas - limites - là il faut faire intervenir la personnalité du pathologiste qui, selon sa tendance, rapporte davantage de diagnostics franchement positifs ou négatifs ou davantage de diagnostics à la limite de la malignité.

D'une façon générale, les publications faites par les chirurgiens admettent sans réserves, les critères histologiques de malignité, mais plusieurs (REDON, QUENU, TAILHEFER, MOULONGUET, SICARD) soulignent le malaise perceptible dans la rédaction des protocoles qui leur sont adressés. Quelques-uns reconnaissent avoir partagé leurs pièces opératoires entre pathologistes et avoir obtenu, devant des réponses discordantes, l'échange des coupes entre les deux pathologistes et avoir enregistré le maintien des positions respectives.

La preuve est donc faite qu'il a existé et qu'il existe sans doute encore en ce qui concerne certaines lésions responsables d'écoulements sanglants par le mamelon des images que certains considèrent comme bénignes et d'autres comme cancéreuses.

ET, SELON LA RUBRIQUE DANS LAQUELLE ON CLASSE CES CAS LIMITES, IL EST EVIDENT QUE L'ON FAIT VARIER UN FACTEUR QUI EST HABITUELLEMENT CONSIDERE COMME UNE CONSTANTE, PUISQUE L'ON APPRECIE EN CYTOLOGIE LE POURCENTAGE DE DIAGNOSTICS EXACTS PAR RAPPORT AU DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE. AUTREMENT DIT, ON UTILISE COMME UNE CONSTANTE UN ELEMENT QUI EST EN REALITE UNE VARIABLE, CE QUI, DU POINT DE VUE STATISTIQUE, EST MANIFESTEMENT UNE ERREUR.

Aussi, lorsqu'on compare les chiffres publiés, avec une honnêteté à laquelle il faut rendre hommage, sous le nom "d'erreurs cytologiques", il est, à notre avis, purement hérétique de sous-entendre un classement des cytologistes par ordre de compétence. Il se trouve vraisemblablement que l'on est, avec certaines proliférations intra-galactophoriques, en présence de lésions dont les

caractères évolutifs s'avèrent parfois plus parallèles à leurs caractères cellulaires qu'à leurs caractères tissulaires. Ce n'est d'ailleurs pas une exception en pathologie humaine, il n'est que de citer par exemple certaines tumeurs vésicales, thyroïdiennes, surrénaliennes ou nerveuses etc .... Dans ces cas, les caractères cellulaires de la lésion s'analysent aussi bien ou même mieux sur frottis que sur coupes, surtout lorsque les modalités du prélèvement se prêtent à une étude cytologique dans de bonnes conditions. Dans d'autres cas au contraire, les caractères cytologiques sont manifestement en contradiction avec l'évolution, alors que les techniques histologiques les plus fines ont pu prévoir celle-ci avec exactitude.

Alors faut-il :

- avec ROBERT, s'inquiéter de tout ce qui n'est pas une galactophorite ?

- ou, avec TAILHEFER et PILLERON, conclure "la lésion bénigne est fréquente la lésion maligne est rare".

Ne semble-t-il pas que le cyto-diagnostic pourrait, bien conduit, à la fois calmer les justes inquiétudes de l'un ou confirmer la bénignité attendue de l'autre ?

Mais cet espoir serait vain si la méthode n'était appliquée avec rigueur et c'est pourquoi nous avons tant insisté sur l'importance de l'étude morphologique cellulaire que nous résumons ainsi :

En bref. On trouve :

- Les cellules spumeuses dans les mastites chroniques.

- Les cellules épithéliales dans les papillomes intracanaliculaires et naturellement :

- Les cellules néoplasiques dans les cancers du sein.

C O N C L U S I O N S

En appliquant les résultats du cyto-diagnostic aux principales lésions anatomo-cliniques responsables des écoulements par le mamelon, les faits suivants ont été mis en évidence:

1- IL EST POSSIBLE, ET MEME RELATIVEMENT FACILE, DE RECONNAITRE LES CANCERS INTRA-CANALICULAIRES PAR LES FROTTIS.

2- IL EST POSSIBLE DE DEGAGER UN CERTAIN NOMBRE DE "TYPES CYTOLOGIQUES" BIEN DEFINIS ET, PAR CONSEQUENT, D'IDENTIFIER, SUR LES FROTTIS, OUTRE LES CANCERS, UN CERTAIN NOMBRE DE LESIONS INFLAMMATOIRES, DYSTROPHIQUES ET TUMORALES BENIGNES.

Les résultats exposés sont ceux du LABORATOIRE DE CYTOLOGIE DE LA CLINIQUE CHIRURGICALE DE LA SALPETRIERE et de quelques autres statistiques françaises et étrangères.

Le pourcentage d'erreurs demeure faible, ce qui nous parait justifier cette méthode comme examen complémentaire dans le diagnostic des lésions mammaires.

VU : LE PRESIDENT

M. André SICARD

VU : LE DOYEN

G. BROUET

VU et Permis d'Imprimer
LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

, J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1- ADAIR (F.E.) - Sanguinous discharge from the Nipple and its significance in relation to cancer of the breast. Ann. Surg. I930, 9I, 197-209.

2- ANDRE (J.) - Ecoulement du mamelon et cancer du sein. Thèse, Paris 1935.

3- ATKINS (H.) et WOLFF (B.) - Ecoulement mamelonnaire. BRIT. J. Surg. I964, 5I, 8.

4- BETHEL (E.) - La mammocytologie. Etude critique de ses possibilités diagnostiques. Thèse Paris, 1958.

5- BIRABEN (J.) - Les bases anatomo-pathologiques de l'étude des mastopathies. Les mastopathies. Bordeaux, 1966, Masson Edit.

6- BONNEAU (H.), SPITALIER (J.M.), DEGEORGES (Y), VARETTE (I) - Intérêt du diagnostic cytologique des tumeurs mammaires dans les cas de contre-indication opératoire. Cahiers de cytologie, 1963, 11, 80.

7- BRILL (R.), et KOPROWSKA (I) - Diagnosis of early carcinoma of breast by Papanicolaou technique. Am. J. Surg. I955, 90, 1016-1019.

8- de BRUX (J.) - Les dystrophies du mamelon. Les Mastopathies, Bordeaux, 1966. Masson Edit.

9- CAMPBELL (O.J.) - The bleeding nipple Surgery, 1946, I9, 40.

IO- CASTELAIN (G. et C.) - Cyto-diagnostic extemporané et pronostic des tumeurs du sein. Press Médicale 1956, 94, 2.204.

II- CASTELAIN (G.) - Cyto-diagnostic extemporané et cyto-pronostic des tumeurs du sein. Pathologie et biologie 1958, p. 235-249.

I2- CASTELAIN (G.) - Cancer. Grande malignité. Etude cytologique Presse Médicale 1959, p. I.5I3

I3- CASTELAIN (G et C.) - Cyto-diagnostic et histo-diagnostic des tumeurs (à propos de 16.000 confrontations cyto-histologiques) Presse Médicale, 1964, Vol. 55, p. 3.379

I4- CHESLEY (R.F.), ATLER (N.M.) - Papanicolaou smear technic as applied to breast secretions.
Bull. Margaret Hague Maternity Hospital 1950, 3, 23.

I5- CHEATLE (G.), CUTLER (M.) - Tumours of the breast. Their Pathology, symptoms, diagnosis and treatment.
J.P Lippincott Co Philadelphie, 193I.

I6- COPELAND (M.M.), HUGGINS (T.G.) - Signification de l'écoulement mamelonnaire dans les affections non puerpuérales.
Ann. Surg. I960, I5I, 638, 5.

I7- CORNILLOT (M.); VERHAEGHE (M.), VANLERENBERGHE (J.) - La place de l'examen cytologique dans le diagnostic des tumeurs du sein (354 cas).
Lille, Médicale, 1957, 3ème série.

I8- CORNILLOT (M.) - Le diagnostic cytologique des mastopathies.
Les Mastopathies, Bordeaux 1966, 19 au 22 Mai, Masson Edit.

19- CORNILLOT (M.), VERHAEGHE (M.) - Confrontation clinique et cytologique dans les tumeurs du sein.
Cancérologie 1955, 204-2I5.

20- DELARUE (J.) - Epithélio-sarcome du sein.
Ann. D'Ana. Path. I928, tome 5, n° 3.

2I- DELARUE (J.) - Examens histologiques extemporanés.
Feuillets du Praticien 194I.

22- DELARUE (J.) - Les lendemains opératoires de certaines tumeurs présumées bénignes du sein.
Gazette Médicale de France, 194I, tome XLVIII.

23- DELARUE (J.),,ORCEL (L.), MARSAN (C.) - Valeur et indications des méthodes cytologiques.
Path. et Biol. I959, Vol. 7, n° 7-8, p. 739-760.

24- DELARUE (J.) - Problème biologique du cancer.
Masson Edit. I947.

25- DELARUE (J.) - Formes anatomo-cliniques de la tuberculose mammaire (La galactophorite tuberculeuse).
Avec de BRUX et KERNEIS. Ann. D'Ana. Path. I947, tome XVII, n° 2.

26- DELARUE (J.) - L'infarctus des fibro-adénomes du sein. Problèmes cliniques et Pathogéniques. Semaine des Hopitaux de Paris, 1949, 25ème, n° 73.

27- DELARUE (J.) - Un point de technique dans l'étude anatomique des "mamelles saignantes". Société Anatomique de Paris, 7 Juillet 1949.

28- DELARUE (J.) - Histologie normale et anatomie pathologique gynécologique. Maloine Edit. 1947.

29- DELARUE (J.), PAILLAS (J.), ORCEL - Les diagnostics cytologiques. Le cancer du sein. Edit. Masson 1954, 1228.

30- DELARUE (J.), ORCEL (L), MARSAN (C.) - Le cyto-diagnostic des cancers. Recipe 1957, Louvain, vol. XVI, n° II-12.

31- DESAIVRE (P.), et BETZ (H.) - Considérations anatomo-cliniques à propos de l'évolution maligne du fibro-adénomysome intra-canaliculaire géant du sein, type phyllode de Johann Muller. Presse Médicale 1955, 63, 629, 632.

32- DONNELLY (B.A.) - Nipple discharge ; its clinical and pathologic significance. Ann. Surg. 1950, 131, 342-355.

33- EISEN (M.J.) et TAFT (R.H.) - Cytological diagnosis of mammary cancer associated with incipient Paget's disease of the Nipple. Cancer 4 - 1 Janvier 1951, p. 150-153.

34- ESTES (A.C.), PHILLIPS - Papilloma of lacteal Duct. Surg. Gyn. et Obs. 89, 345, 1949.

35- FLABEAU (F.) - Les écoulements sanglants par le mamelon. Bull. Med. 1954, 30.9.

36- FLEMING (R.M.) - Cytological studies in lesions of breast ; findings in nipple secretions and aspirates from tumors. Southern M.J. 1955, 48, 74-78.

37- FISCHER (C.F.) - Tumors of breast producing of discharge from nipple (phantom tumor of breast). West Virginia 1931, 27, 201-205.

38- FOGHER (L.) - Etude de la cytologie des tumeurs du sein chez la femme.
Mémoire d'Assistant Etranger, Paris 1954, n° 29, I04.

39- FOOTE (F.W), STEWART (F.W.) - Comparative studies of cancerous versus non cancerous breast.
Ann. Surg. I2I, 6.53, I945.

40- FORAKER (A.G.) - Etude histochimique du cancer du sein.
Surg, Gyn. and Obst. I956, vol. I02, p. I-7.

4I- GAUTHIER-VILLARS (P.) - Acquisitions nouvelles dans le domaine du cancer.
Revue Médicale Française 1934, Tome I5, p. 775.

42- GAUTHIER-VILLARS (P.) - Carcino-sarcome du sein.
Annales d'Ana. Path. I936, Tome I3.

43- GAUTHIER-VILLARS (P.) - Les techniques d'exploitation de la glande mammaire.
Femmes Medecins, Mai 1966, p. 2I7.

44- GERARD MARCHAND (R.) - A propos de la maladie de PAGET du sein.
Semaine des Hôpitaux I953, n° 44, p. 2276.

45- GESCHICKTER (C.F.) - Diseases of the breast ; diagnosis pathology treatment.
Philadelphia J.B. Lippincott Co 1943.

46- GIORGI (H.) - Contribution à l'étude cytologique des tumeurs malignes.
Thèse Paris 1964.

47- GRAY (J.H.), WOOD (G.) - Significance of mammary discharge in cases of papilloma of the breast.
Arch. Surg. I94I, 42 : 203.

48- GREENOUGH (R.B.), CHANNING (C.), SIMMONS - Papillary Cystoadenoma of the breast.
Ann. Surg. I907, 45, I88.

49- GRIMOUD (M.), de BRUX (M.) - Les hémorragies microscopiques des "mamelles saignantes".
Toulouse Médical, 1932, 33, I27-I30.

50- GROS (C.M.) - Les écoulements mammaires.
Soc. Med. Strasbourg 1956, 25.2

51- GROS (G.M.), LE GAL (H.), BADER (P.) - L'adénomatose corosive du mamelon.
Presse Médicale 1959, 67, 15.

52- HAAGENSEN (C.D.) - Dilatation des canaux galactophores pouvant simuler le cancer.
Cancer 1.941 (Juil) 749-761.

53- HAAGENSEN (C.D.), STOUT (A.P.), PHILLIPS (J.S.) - The papillary neoplasms of the breast I. Bening intraductal papilloma.
Ann. Surg. 1951, 133, 18-36.

54- HAAGENSEN (C.D.) - Diseases of the breast.
Saunders Ed. 1957, Philadelphie.

55- HART (D.) - Intracystic papillomatous tumors of the breast, Benigne and malignant analysis of 124 cas.
Arch. Surg. 1927, 14, 793.

56- HELLMANN (K.H.) - La cytologie de la glande mammaire au microscope électronique. Données récentes sur la secrétion normale et l'ulkastsucture de quelques variétés tumorales.
Bull. Soc. Roy. Belge de Gyn. Obs. 1960, Tome 30, n° 4, p.353

57- HUGUENIN (R.), GERARD-MARCHAND (R.) - Les remaniements roentgentherapiques des épithéliomas mammaires chez la femme. Étude histopathologique. Sem. Hop. 1951, Tome 27, n° 95, p. 3817-3824.

58- HENDRICK (J.W.) - Intraductal papilloma of breast.
Surg. Gyn. et Obst. 1957, 105, 215-223.

59- HINCHEY (P.R.) - Nipple discharges, a clinico-pathological study.
Ann. Of. Surgery 1941, 113, 341, 356.

60- HOLMQUIST (D.G.), PAPANICOLAOU (G.N.) - Exfoliative cytology of mammary gland during pregnancy and lactation.
Ann. New York Acad. 1956, 63, 1422-1435.

61- JACKSON (D.), SEVERANCE (A.C.) - Cytological study of nipple secretions ; and in diagnosis of breast lesions.
Texas state J. Med. 41 : 1945-1946, 512-514.

62- JACKSON (D.), TODD (D.A.), CORSUCH (P.L.) - Study of breast secretion for detection of intra-mamary pathologic change and of silent papilloma.
J. Internat. Coll. Surgeons, 1951, 15, 552-568.

63- JACKSON (D.) - The study of the cytologicpattern of breast and nipple secretion with emphasis on its value in detection of the silent asymptomatic papilloma.
Proc. Symp. Exfo. Cytology I95I, 75.

64- JACOBSON (D.D.) - Early diagnosis of carcinoma of breast by cytologic technique with report of case.
J.M. Soc. New Jersey, 1950, 337-338, 47.

65- JONES (D.B.) - Florid Papillomatosis of the nipple ducts.
Cancer 1955, Mars-Avril p. 3I5.

66- JUDD (E.S.) - Intra-canalicular papillomas of the breast.
Lancet 1917, 37-I4I.

67- JULLIARD (A.) - Méthodes d'examen clinique et paraclinique de la glande mammaire.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale I963, 8IO, IO.

68- KAISER (R.), BOUSER (M.M.), INGRAHAM (S.C.), HILBERG (A.W.), BARANOVSKY (A.) - Uterine cytology ; a preliminary summary of results of cytologic examination on 600,000 women.
Seve nth annual meeting of the inter-society cytology council-statler hilton hotel I959, I9, 20.

69- KOOS et DURFEE - Diagnostic cytology Its Histo-pathologic bases.
J.B. Lippincott Cie Philadelphia.

70- KILGORE (A.R.), FLEMING (R.) et RAMOS (M.M.) - The incidence of cancer with nipple discharge and the risk of cancer in the presence of papillary disease of the breast.
S.G.O. I953, vol. 96, n° 6, p. 649-660.

7I- KIMVEL (V.M.) - Clinical cytological correlations of mammary carcinoma based upon sexe chromatin counts : a peliminary study.
Cancer I957, IO, 922.

72- KJELIGREN (O.) - The cytologic diagnosis of cancer of the breast.
Acta Cytologica I964, Vol. 8, n° 3, p. 2I6.

73- KJELIGREN (O.) - Cytologic studies of nipple discharge
Acta Radiol. I956, 46, 753.

74- KLINE (T.) et LASH (S.) - Nipple secretion in pregnancy
Ann. J. Clin. Path. I962, 37, 626-632.

75- KLINE (T.S.), LASH (S.R.) - The bleeding nipple of pregnancy and post-partum period.
Acta-cytologica, 1964, Vol. 8, n° 5, p. 336.

76- KLOPP (C.T.), HOYLE (J.D.), and BLADES (B.B.) - Diagnosis of early breast cancer.
J.A.M.A. I952, I50, 856-858.

77- KRAUS (F.T.), NEUDECKER (R.D.) - The differencial diagnosis of papillary tumors of the breast.
Cancer, I962, vol. I5, n° 3.

78- LEGAL (Y.), GROS (C.M.), BADER (P.) - L'adénomatose érosive du mamelon.
Ann. Ana. Path. I959, 4, 2, p. 292.

79- LEGER (L.) - Le cancer du sein. Diagnostic et indications chirurgicales.
Conf. Act; Pratiques, Masson I954.

80-

8I- Mc DONALD (A.N) - The Bleeding Nipples as a diagnosis and therapeutic problem.
California et West 1948, Med. 68.

82- MARSHALL (S.F.), MARCUM (R.W.) - Papilloma of lacteal directs of the breast.
Surg. Clin. N. America, 195I, June 829-876.

83- MARSAN (C.), BERTINI (B.) - La place des méthodes cytologiques dans le diagnostic des tumeurs du sein.
Path. et Biol. Vol. 8, n° 3-4, 1960, p. 343-367.

84- MARSAN (C.) - Le dépistage du cancer par les méthodes cytologiques.
Sud. Médical et Chirurgical 1956, 3I, 8.

85- MARSAN (C.) - Importance de la cytologie de dépistage en gynécologie.
Symposium de Cytologie Exfoliative. Bruxelles. Juillet 1957.

86- MEROT (B.H.) - De l'écoulement séreux et sanglant par le mamelon dû aux adénomes du sein.
Thèse Paris I952, I02, 33 pages.

87- MILLER (E.M.) et LEWIS (S.) - The significance of sero-hémorrahagic of hemorragic discharge from the nipple.
J.A.M.A. I923, 8I, I65I-I657.

88- MISELLI (L.), ZOBOLLI (P.,, CORTESI (N) - Les mamelles saignantes.
Clicnica I954, tome I5, n° 2, p. 75-I06.

89- MOORE (S.W.), PEARCE (J.), and RINE (E.) - Intraductal papilloma of breast.
Surg. Gy. et Obst. I96I, II2, I53-I58.

90- MOULONGUET (P.), MEROT (Y) - Les écoulements séro-sanglants par la mamelon causés par un adénome du sein.
Gyné. et Obst. Paris, 1952, 5I, 209-2I6.

9I- MOULONGUET (P.) - Diagnostic des tumeurs du sein.
Presse Médicale I95I, 59, n° 37.

92- MOULONGUET (P.), ROUSSET (J.) - Ecoulements sanglants par le mamelon et ectasie généralisée des galactophores.
Journal de chirurgie I934, Avril 43, 488.

93- MOULONGUET (P.), MEROT (Y.) - Les écoulements séro-sanglants par le mamelon causés par un adénome du sein.
Gyn. et Obst. I952, Tome 5I, n° 3, p. 209-2I6.

94- MOURIQUAND (J.) - Cyto-diagnostic mammaire, I962.
Hoffmann. La Roche et Cie. Bâle.

95- MONDOR (H), GAUTHIER-VILLARS (P.) - Sur les relations des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes du sein.
Mémoire Acad. Chir. I94I, 67, 29, p. 77I-773.

96- MOURIQUAND (J.) - Contribution à l'étude de la cytologie par frottis et empreintes.
Thèse Lyon I955.

97- MULLER (J.H.), JENNY (J.) - Dectection des cellules myo-épithéliales en dans les frottis d'écoulements mammaires.
Un élément nouveau du diagnostic cytologique de la Maladie de RECLUS.
Cahiers de cytologie clinique, 1963, Vol. II, p. 83.

98- MARSAN (C.), LECOQ (M), SICARD (A.) - La signification des frottis cytologiques de la CLASSE III.
Presse Médicale I960, n° 58, p. 229.

99- MATHAN (M.) - Diagnostic précoce d'un néoplasme du sein par l'examen histologique de son suintement hémorragique. Soc. Clinique I9I4, 38-39.

I00- NICHOLS (F.C.), DOKERTY (M.B.), JUDD (E.S.) - Florid papillomatosis of nipple. S.G.O. I958, I07, 4, 474-480.

I0I- ORCEL (L.) - Le diagnostic cytologique des cancers par ponction. Conférence d'actualités Pratiques. Cancer 1954, Masson Ed. Paris.

I02- PAPANICOLAOU (G.N.) - Atlas of exfoliative cytology. The Commonwealth fund. New-York I954.

I03- PAPANICOLAOU (G.N.) - The value of exfoliative cytology in the diagnosis control of neoplasie disease of the breast. C.A. a Bulletin of cancer progress, I95I, 4, 6 p. I9I.

I04- PAPANICOLAOU (G.N.), HOLMQUIST (D.G.), BADER - Observations on cytology of breast secretion (abst. in program). First annual meeting of the inter-society cytology. Council Philadelphia I953, p. 25.

I05- PAPANICOLAOU (G.N.), HOLMQUIST (D.G.) - On morphologic relationship of duct epithelial cells and foam cells as observed in breast secretion smears (abstr. in program). Third annual meetinf of the international Society. Cytology council. I955, p. I8.

I06- PAPANICOLAOU (G.N.), BADER (G.M.), HOLMQUIST (D.G.), FALK (E.A.) - Cytologic evaluation of breast secretion. Ann. New York Acad. Sc. I956, 63, p. I409-I42I.

I07- PAPANICOLAOU (G.N.), HOMQUIST (D.G.), BADER (M.B.), FALK (E.A.) Exfoliated cytology of the human mammary gland and its value in tne diagnosis of cancer and others diseases of the breast. Cancer 1958, II, p. 377.

I08- PECKER (A.), WECHSLER (P.) - Les dermatoses du mamelon. Les mastopathies. Bordeaux I9-22 Mai 66, Masson Edit.

I09- PETIT (J.) - Les écoulements séro-sanglants par le mamelon. La place du cyto-diagnostic. Soc. Chir. Paris 1955, I8.3, Tome XIV, n° 4-5.

II0- QUESNEL (L.) - Zur Frage der Zytodiagnostik der Ergüss seröser Höhlen. Methodologische und pathologisch anatomische bemerkunge.
Acta. Med. Scandinave. I928, 68, 427-457.

III- REDON (H.), MERCIER (A.) - La valeur des écoulements sanglants par le mamelon.
Mém. Ac. Chirur. I959, 85, 66.

II2- RICHARDSON (H.L.), KOSS (L.D.), SIMON (T.R.) - An evaluation of the concomitant use of cytological and histocytological techniques in the recognition of cancer un exfoliated material various sources.
Cancer I955, Vol. 8, n° I, p. 948.

II3- RICH (G.T.), RAKOSY (A.), RIMERICIUS (S.) - Carcinome du sein sans lésion visible ou palpable. Petit carcinome des canaux avec lésions du type PAGET.
Amer. J. Clinical. Path. Baltimores I955, 25, 7, p. 787-789.

II4- ROBERT (H.), WINAVER (D.) - Les écoulements anormaux par le mamelon.
Les Mastopathies. Bordeaux I9-22 Mai 66, Masson Edit.

II5- ROMBERG (G.H.) - Intraductal carcinoma of mammary gland. Detection by cytologic technique.
New York State J. Med. I952, 32, 589-59I.

II6- SANDBLOM (P.), LOFGREN (F.O.) - Diagnosis and treatment of the discharging nipple in the absence of a palpable tumor.
Acta Chirur. Scandinav. I952, I03, 8I.

II7- SAPHIR (O.) - Cytologic examination of breast secretions.
Proc. Soc. Nat. Cancer. Conf. I954, 2, I238.

II8- SAPHIR (O.) - Early diagnosis of breast lesions.
J.A.M.A. I952, I50, 859, 86I.

II9- SAPHIR (O.); PARKER (L.) - Intracystic papilloma of the breast.
Am. J. Path. I940, I6, I89.

I20- SAPHIR (O.) - Cytologic examination of breast secretions.
Am. J. Clin. Path. I950, 20, II, P. I00I-I0I0.

I2I- SARASON (E.L.), PRIOR (J.T.) - Maladies de Paget du sein de l'homme.
Annals of surgery Philadelphie I952, I35, 253-26I.

I22- SEILLE (G.) de DRUX (J.) - Une dystrophie mammaire peu connue, l'ectasie galactophorique secrétante.
Presse Médicale I958, 66, n° 9I.

I23- SICARD (A.), MARSAN (C.) - Cyto-diagnostic des écoulements sanglants par le mamelon.
Académie de Chirurgie I956, Juin.

I24- SICARD (A.), MARSAN (C.) - Possibilités actuelles des méthodes cytologiques.
Concours Médical I955, 25, 6.

I25- SICARD (A.), MARSAN (C.) - Le traitement hormonal complémentaire du cancer du sein.
Vie Médicale, I958, Mai p. 585.

I26- SICARD (A.), MARSAN (C.) - Cyto-diagnostic des écoulements mammaires.
Médecine et Laboratoire I959, n° 8I, p. 272 (Edit. Gallimard Versailles).

I27- SICARD (A.), MARSAN (C.) - Atlas de cytologie TOME I - Cytologie gynécologique.
Edit. Varia, I4, rue de la Bocherie 5ème.

I28- SICARD (A.), MARSAN (C.) - Le cyto-diagnostic gynécologique.
Académie de Médecine I2 Mars 1963.

I29- SICARD (A.), MARSAN (C.) - Conférence : le cyto-diagnostic des écoulements sanglants par le mamelon. Comparaison avec les renseignements fournis par l'anatomie pathologique.
Société de Cytologie séance du IO.6.66.

I30- SICARD (A.) - A propos du procès verbal : "Mamelle sanglante"
Académie de Chirurgie I956.

I3I- SICARD (A.), FLAREAU (F.), MARSAN (C.) - Cyto-diagnostic des écoulements séro-sanglants.
Presse Médicale I955, 63, 7.

I32- SICARD (A.), MARSAN (C.) - Renseignements fournis par l'étude cytologique des tumeurs du sein.
Académie de Chirurgie I957, I6.

I33- SICARD (A.) - A propos du procès-verbal : "mamelle sanglante"
Académie de Chirurgie I956.

I34- SICARD (A.), FLABEAU (F.), MARSAN (C.) - Cyto-diagnostic des écoulements séro-sanglants par le mamelon.
Presse Médicale I955, 63, 7.

I35- STEWART (F.W.) - The diagnostic of tumors by aspiration.
Ann. J. Path. I938, IX, 80.

I36- STEWART (F.W.) - Tumors of the breast in : armed forces institue of pathology. Atlas of tumors pathology, section IX, Fascile 34, Washington.
National Research Council, I950, Vol. I06, n° 3.

I37- SNYDER (W.H.), CHAFFIN (L.) - Main duct papilloma of breast.
A.M.A. Arch. Surg. I955, 70, 680-685.

I38- STOWERS (J.E.) - The significance of bleeding or discharge from the nipple.
Surg. Gyn. Obst. I935, 6I, 537-545.

I39- TAILHEFER (A.), PILLERON (J.P.) - I30 cas de mamelle saignante.
Mémoire Ac. Chir. I956, 82, 6I2, n° 20-2I.

I40- TEMIME (R.) - Contribution de la cytologie au diagnostic et à l'étude des tumeurs du sein.
Soc. Franc. Gyn. I956, n° 5.

I4I- THIERREE (R.A.), DARY (M.) - La galactographie.
Atlas de Radiologie clinique de la presse médicale I96I, 69, 49.

I42- TREVES (N.) - Maladie de Paget du sein chez l'homme. Etude de 2 cas.
Cancer I954, 7, 2 p. 325-330.

I43- TREVES (N.), HOLLEB (A.I.) - Cancer of the male breast. A report of 346 cas.
Cancer I955, 6 , I239-I25I.

I44- TZANCK (A.), MELKI (G.R.) - Cyto-diagnostic de la Maladie de Paget.
Bull. Soc. Franc. Dermat. et Syph. I953, 3, 226.

I45- VALLEE (C.J.) - A propos de 4 cas d'écoulement séro-hématique par le mamelon.
Soc. Chir. Paris, I955, 4-3.

I46- VERHAEGHE (A.), CLAY (A.), DUPONT (A.), ADENIS (L.), DEMAILLE (A.) - Quatre observations de tuberculose du sein. Presse Médicale I960, 54, 2, I07.

I47- VERHAEGHE (M.), CLAY (A.), CORNILLOT (M.), HERBEAU (J.) - Association des moyens de diagnostic dans les tumeurs mammaires.
Société Française de Gynécologie I6 Octobre I96I.

I48- VERONESI - Le carcinoma intra-galactophorique epidermotrope de la mamelle (Paget).
Suppl. à la Revue Tumori I955, p. I43.

I49- WAKELEY (C.P.) - Duct papillomata of the breast ; plea for conservatrice treatment.
M.J. Brit. I945, I, 436-437.

I50- XHENSEVAL (P.) - Modifications cytologiques de la secrétion mammaire au cours de la grossesse.
Bruxelles Med. I949, 29, 30I8.